

POTENSI INTERAKSI OBAT PADA PASIEN STROKE ISKEMIK RAWAT INAP DI SALAH SATU RS DI JAKARTA

Tuti Wiyati, Rizki Laela Ramdani, Nora Wulandari

Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka, Jakarta Timur

ABSTRAK

Stroke adalah suatu penyakit defisit neurologis akut yang disebabkan oleh gangguan pembuluh darah otak yang terjadi secara mendadak dan dapat menimbulkan kecacatan atau kematian. Adanya penyakit penyerta pada pasien stroke menyebabkan pasien sering memperoleh lebih dari dua macam obat atau polifarmasi, sehingga besar peluang terjadinya interaksi obat. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mendapatkan gambaran potensi interaksi obat dan membandingkan kejadian interaksi obat berdasarkan alat identifikasi interaksi obat pada pasien stroke iskemik rawat inap di salah satu RS di Jakarta. Penelitian ini menggunakan metode deskriptif yang dilakukan secara retrospektif dengan teknik random sampling. Analisa interaksi obat dilakukan dengan *screening* menggunakan penapisan elektronik *online* melalui *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com*. Hasil penapisan data tersebut menunjukkan bahwa dari 80 pasien stroke iskemik sebanyak 83,75% teridentifikasi berpotensi mengalami interaksi obat dengan jumlah kejadian (*Micromedex*) 107 kasus, (*Medscape*) 181 kasus dan (*Drugs.com*) 221 kasus. Alat deteksi interaksi yang memiliki hasil terbanyak yaitu *Drugs.com* diketahui sebanyak 69 kasus farmakokinetik dan 152 kasus farmakodinamik dengan level signifikansi interaksi *major* tertinggi antara amlodipine dan simvastatin.

Kata kunci : Stroke Iskemik, Interaksi Obat .

PENDAHULUAN

Stroke merupakan penyakit serebrovaskuler yang terjadi secara tiba-tiba dan menyebabkan kerusakan neurologis. Kerusakan neurologis tersebut dapat disebabkan oleh adanya sumbatan total ataupun parsial pada satu atau lebih pembuluh darah serebral sehingga menghambat aliran darah keotak. Hambatan tersebut umumnya terjadi akibat pecahnya pembuluh darah atau penyumbatan pembuluh darah oleh gumpalan (*clot*). Penghambatan aliran darah menyebabkan kerusakan terhadap jaringan otak karena berkurangnya pasokan oksigen dan nutrisi (Ikawati 2011).

Penyakit stroke menjadi penyebab kematian kedua di dunia pada kelompok usia diatas 60 tahun (Ikawati 2011). Hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2018 stroke merupakan penyebab penyakit kematian ketiga di Indonesia. Berdasarkan data terbaru prevalensi stroke tertinggi terdapat di Kalimantan Timur. Sementara di DKI Jakarta prevalensi kejadian stroke berada di urutan kesembilan (Risesdas 2018).

Adanya penyakit penyerta pada pasien stroke menyebabkan pasien sering memperoleh lebih dari dua macam obat atau polifarmasi. Hal ini menjelaskan bahwa dengan meningkatnya kompleksitas obat-obat yang digunakan pada pengobatan dan makin berkembangnya polifarmasi, maka kemungkinan terjadinya interaksi obat semakin meningkat, seperti halnya dalam pengobatan stroke. Hal ini perlu diperhatikan karena interaksi obat dapat mempengaruhi respon tubuh terhadap pengobatan (Nurmahmudah dkk 2016).

Interaksi obat adalah modifikasi efek suatu obat akibat obat lain yang diberikan pada awalnya atau diberikan bersamaan sehingga keefektifan atau toksisitas satu obat atau lebih berubah. Efeknya bisa meningkatkan atau mengurangi aktivitas atau menghasilkan efek baru yang tidak dimiliki sebelumnya (Syamsudin 2011).

Dari hasil penelitian Febriola (2019) di Rawat Inap RSUD Ir. Soekarno Sukoharjo ditunjukkan dari 60 pasien stroke iskemik yang memiliki potensi untuk terjadinya interaksi obat-obat berdasarkan tingkat keparahan yaitu minor sebanyak 4 kasus (6,67%), moderate sebanyak 50 kasus (83,33%) dan mayor sebanyak 11 kasus (16,92%). Studi serupa yang dilakukan di Rawat Inap RSUPN DR. Cipto Mangunkusumo Jakarta menunjukkan bahwa dari 53 pasien stroke iskemik sebanyak 51 pasien

(96,23%) mengalami interaksi obat dan sebanyak 2 pasien (3,77%) tidak mengalami interaksi obat (Armi 2015) dan juga penelitian yang dilakukan di Rawat Inap Rumah Sakit Panti Rini Yogyakarta sebanyak 28 pasien stroke iskemik yang mengalami interaksi obat sebanyak 15 pasien (Feliciano 2018).

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut tujuan penelitian ini untuk mendapatkan gambaran potensi interaksi obat dan membandingkan kejadian interaksi obat berdasarkan alat deteksi interaksi obat pada pasien stroke iskemik di Salah Satu RS di Jakarta.

METODE PENELITIAN

Alat

Teknik pengambilan sampel dilakukan menggunakan random sampling. Dengan 3 alat deteksi interaksi obat terdiri atas *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com*.

Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan observasional deskriptif dengan teknik retrospektif. Besar sampel pada penelitian ini yaitu sebanyak 80 responden. Sampel dalam penelitian ini adalah pasien stroke iskemik yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kriteria inklusi meliputi pasien yang memiliki data rekam medik dan resep yang lengkap dan kriteria eksklusi meliputi pasien yang meninggal.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien stroke iskemik rawat inap di Rumah Sakit. Pengumpulan data pada penelitian ini menggunakan buku registrasi, rekam medis, resep dan alat deteksi interaksi obat *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com*.

Analisa Data

Analisa data yang digunakan yaitu analisis univariat dan analisis bivariat. Analisis univariat digunakan untuk melihat frekuensi dari masing-masing variabel meliputi karakteristik dan alat ukur yaitu usia, jenis kelamin, jaminan, diagnose, penyakit penyerta, lama rawat dan obat yang digunakan. Analisa bivariate digunakan untuk mengetahui hubungan antara obat yang digunakan dengan potensi interaksi obat adalah *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Responden Penelitian

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Stroke Iskemik

Karakteristik	n=80	Presentase (%)
Usia		
18-44 tahun	3	3,75
45-59 tahun	39	48,74
≥60 tahun	38	47,5
Jenis kelamin		
Laki-laki	61	76,25
Perempuan	19	23,75
Jumlah penyakit kronis lain		
Tidak ada	32	40
<2	32	40
≥2	16	20
Jumlah Jenis obat		
<10	44	55
≥10	36	45
Lama rawat		
<5 hari	7	8,75
≥5 hari	73	91,25

1. Usia

Distribusi pasien stroke iskemik berdasarkan usia dibagi menjadi tiga kategori usia yaitu dewasa, pralansia dan lansia (Maryam dkk 2009). Pada penelitian ini usia yang terbanyak pasien stroke iskemik adalah usia 45-59 tahun sebanyak 39 pasien (48,75%) dan ≥60 tahun sebanyak 38 pasien (47,5%), sedangkan usia 18-44 tahun sebanyak 3 pasien (3,37%) (Tabel 1). Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar yang menyatakan prevalensi penyakit stroke iskemik meningkat seiring dengan bertambahnya usia (Rikesdas 2013).

2. Jenis Kelamin

Hasil penelitian terhadap 80 pasien stroke iskemik terdiri dari 61 pasien (76,25%) laki-laki dan 19 pasien (23,75%) perempuan (Tabel 1). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kejadian stroke iskemik lebih banyak dialami oleh pasien laki-laki dibandingkan pasien perempuan. Hal ini tidak serupa dengan hasil Riset Kesehatan Dasar yang menyatakan bahwa prevalensi stroke di Indonesia pada laki-laki dan perempuan memiliki tingkat jumlah yang sama (Risesdas 2013). Penyakit stroke yang terjadi pada perempuan lebih rendah dibandingkan laki-laki, dikarenakan adanya faktor hormonal, pada perempuan terdapat hormon estrogen yang berfungsi sebagai proteksi pada proses aterosklerosis. Hormon estrogen juga dapat memperlebar arteri sehingga aliran darah lebih lancar, risiko penciutan dan infark menjadi lebih kecil (Porth 2010).

3. Jumlah Penyakit Kronis

Hasil penelitian didapatkan bahwa pasien stroke iskemik yang memiliki penyakit kronik lain kurang dari dua yaitu sebanyak 32 pasien (40%) dan jumlah pasien yang memiliki penyakit kronik lebih dari atau sama dengan 2 yaitu 16 pasien (20%) sedangkan yang tidak memiliki penyakit kronik sebanyak 32 pasien (40%) (Tabel 1). Penyakit kronik tersebut antara lain hipertensi, penyakit jantung dan diabetes melitus yang merupakan faktor risiko terjadinya stroke (PERDOSSI 2011). Berdasarkan penyakit kronis lain pada penelitian ini yang terbanyak adalah hipertensi.

Hipertensi merupakan faktor risiko utama terjadinya stroke sehingga sering disebut *the silent killer*. Dikatakan hipertensi bila tekanan darah lebih besar dari 140/90 mmHg. Semakin tinggi tekanan darah pasien kemungkinan stroke akan semakin besar, karena dapat menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah sehingga memudahkan terjadinya penyumbatan bahkan pecahnya pembuluh darah di otak (Junaidi 2011).

Diabetes melitus merupakan keadaan hiperglikemia atau kadar gula dalam darah yang tinggi dan berlangsung kronis memberikan dampak yang tidak baik pada jaringan tubuh, salah satunya adalah mempercepat terjadinya aterosklerosis baik pada pembuluh darah kecil maupun besar termasuk pembuluh darah yang menyuplai darah ke otak. Keadaan pembuluh darah otak yang sudah mengalami aterosklerosis dapat mempersempit diameter pembuluh darah yang dapat mengganggu kelancaran aliran darah ke otak dan menimbulkan terjadinya infark pada sel-sel otak, sehingga sangat beresiko untuk mengalami sumbatan maupun pecahnya pembuluh darah yang mengakibatkan timbulnya serangan stroke. Oleh karena itu, kadar gula darah yang tinggi dapat menjadi faktor risiko untuk terjadinya stroke (Harsono 2011).

Penyakit atau kelainan jantung dapat mengakibatkan iskemik otak. Hal ini disebabkan oleh denyut jantung yang tidak teratur dan tidak efisien dapat meurunkan total curah jantung yang dapat mengakibatkan aliran darah ke otak berkurang (iskemik). Selain itu juga dengan adanya penyakit atau kelainan jantung dapat terjadi pelepasan embolus (kepingan darah) yang kemudian dapat menyumbat pembuluh darah otak. Hal ini disebut dengan stroke iskemik akibat embolus. Seseorang dengan penyakit atau kelainan pada jantung mendapatkan risiko untuk terkena stroke lebih tinggi 3 kali lipat dari orang yang tidak memiliki penyakit atau kelainan jantung (Mackay dan Mensah 2009).

4. Jumlah Jenis Obat

Penggunaan obat yang banyak atau lebih dari satu sangat berisiko menimbulkan interaksi antara satu obat dengan obat lain sekalipun semua pemberian obat telah terindikasi secara klinis. Terapi yang diberikan disesuaikan dengan kondisi dan penyakit yang diderita oleh pasien dan telah terdiagnosa baik melalui pemeriksaan dengan alat atau melalui pemeriksaan laboratorium. Pada penelitian ini penyakit yang diderita pasien sebagian besar lebih dari satu penyakit ini menunjukkan terdapat polifarmasi pada terapi stroke. Kombinasi dua macam obat atau lebih tersebut dibutuhkan juga untuk mengatasi hipertensi, DM dan jantung. Dari hasil penelitian pada pasien stroke iskemik jumlah pasien paling banyak adalah yang mendapatkan kurang dari sepuluh jenis terapi obat yaitu sebanyak 44 pasien (55%) dan sebanyak 36 pasien (32,5%) yang mendapatkan lebih dari atau sama dengan sepuluh jenis terapi obat selama dirawat (Tabel 1). Berdasarkan jumlah jenis penggunaan obat selama dirawat pada pasien stroke iskemik berpotensi terjadinya interaksi obat.

5. Lama Rawat

Lamanya pasien dirawat inap dapat dipengaruhi beberapa faktor seperti tingkat keparahan penyakit, kondisi fisiologis pasien, permintaan pasien untuk dirawat jalan atau melakukan perawatan di rumah, kondisi keuangan dan memang sudah dari izin dokter yang menangani. Rentang jumlah hari dimana pasien stroke iskemik menerima perawatan kurang dari lima hari sebanyak 7 pasien (8,75%) dan lebih dari atau sama dengan lima hari sebanyak 73 pasien (91,25%) (Tabel 1). Dari data tersebut terlihat perbedaan yaitu lebih banyak pasien yang dirawat lebih dari atau sama dengan lima hari.

Gambaran Interaksi Obat

Tabel 2. Gambaran Jumlah Pasien Stroke Iskemik yang Berpotensi Mengalami Interaksi Obat

Karakteristik	Pasien (n)	n (%)
Potensi interaksi obat	68	85
Tidak berpotensi interaksi obat	12	15

Hasil penelitian pada 80 orang pasien yang terdiagnosa stroke iskemik yang telah menjalani pengobatan di ruang rawat inap diperoleh 68 pasien (85%) terdata memiliki potensi terjadinya interaksi obat dan sebanyak 12 pasien (15%) tidak berpotensi interaksi obat (Tabel 2). Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Windartha dkk 2013) yaitu berpotensi interaksi obat sebanyak 31 pasien (58,49%) dan tidak berpotensi interaksi obat sebanyak 22 pasien (41,50%). Selanjutnya penelitian yang dilakukan oleh (Armi 2015) pasien stroke iskemik yang berpotensi mengalami interaksi obat sebanyak 51 pasien (96,23%) dan tidak berpotensi interaksi sebanyak 2 pasien (3,77%). Hal ini menunjukkan bahwa pasien stroke iskemik lebih banyak yang berpotensi mengalami interaksi obat.

Potensi Interaksi

Tabel 3. Gambaran Potensi Interaksi Obat Berdasarkan Alat Deteksi pada Pasien Stroke Iskemik Menggunakan *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com*

Alat deteksi	Berpotensi interaksi obat n (%)	Tidak berpotensi interaksi obat n (%)
<i>Micromedex</i>	107 (34,85)	200 (65,15)
<i>Medscape</i>	182 (59,28)	125 (40,72)
<i>Drugs.com</i>	221 (71,99)	86 (28,01)

Hasil dari 3 alat deteksi yang digunakan untuk melihat potensi interaksi obat pada pasien stroke iskemik dengan menggunakan *tools micromedex*, *medscape* dan *drugs.com*. Pada alat deteksi interaksi *micromedex* didapatkan hasil yang berpotensi interaksi yaitu 107 kasus dan tidak berpotensi 200 kasus, kemudian dengan alat deteksi interaksi *medscape* yang berpotensi interaksi yaitu 182 kasus dan tidak berpotensi 125 kasus, sedangkan alat deteksi interaksi *drugs.com* didapatkan hasil yang berpotensi interaksi sebanyak 221 kasus dan yang tidak berpotensi 86 kasus (Tabel 3). Dari hasil terlihat lebih banyak hasil potensi interaksi yang didapatkan dengan menggunakan alat deteksi interaksi yaitu *drugs.com*. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Febriola potensi interaksi obat pasien stroke iskemik di RSUD Ir. Sokarno tahun 2017 sebanyak 65 kasus (Febriola 2019).

Tingkat Signifikansi Interaksi Obat

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Jenis Interaksi Berdasarkan Tingkat Signifikansi Interaksi Obat pada Pasien Stroke Iskemik dengan Menggunakan *Micromedex*, *Medscape* dan *Drugs.com*

Tingkat Keparahan	Jumlah	n (%)
<i>a. Micromedex</i>		
<i>Contraindicated</i>	0	0
<i>Mayor</i>	49	45,80
<i>Moderate</i>	42	39,25
<i>Minor</i>	13	12,15
<i>Unknow</i>	3	2,80
Total	113	100
<i>b. Medscape</i>		
<i>Serious-use-alternative</i>	33	18,23
<i>Monitor closely</i>	108	59,67
<i>Minor</i>	40	22,10
Total	181	100
<i>c. Drugs.com</i>		
<i>Major</i>	39	17,65
<i>Moderate</i>	144	65,16
<i>Minor</i>	38	17,19
Total	221	100

a. Micromedex

Diketahui hasil pengecekan terapi obat pasien stroke iskemik dengan menggunakan alat identifikasi interaksi *Micromedex* berdasarkan tingkat keparahan dibagi menjadi 5 kategori yaitu sebagai berikut yang termasuk kategori *contraindicated* tidak terdapat kasus interaksi obat, *major* sebanyak 49 kasus interaksi obat, *moderate* sebanyak 42 kasus interaksi obat, *minor* sebanyak 13

kasus interaksi obat dan unknow sebanyak 4 kasus interaksi obat. Dari semua itu jumlah total hasil interaksi dengan menggunakan *Micromedex* yaitu 107 kasus interaksi obat (Tabel 4).

b. Medscape

Diketahui hasil pengecekan terapi obat pasien stroke iskemik dengan menggunakan alat identifikasi interaksi *Medscape* berdasarkan tingkat keparahan dibagi menjadi 3 kategori yaitu sebagai berikut yang termasuk kategori serious-use-alternative terdapat 33 kasus interaksi obat, monitor closely sebanyak 108 kasus interaksi obat dan minor terdapat 40 kasus interaksi obat. Dari semua itu jumlah total hasil interaksi dengan menggunakan *Medscape* yaitu 181 kasus interaksi obat (Tabel 4).

c. Drugs.com

Diketahui hasil pengecekan terapi obat pasien stroke iskemik dengan menggunakan alat identifikasi interaksi *Drugs.com* berdasarkan tingkat keparahan dibagi menjadi 3 kategori yaitu sebagai berikut yang termasuk kategori major terdapat 39 kasus interaksi obat, moderate sebanyak 144 kasus interaksi obat dan minor sebanyak 38 kasus interaksi obat. Dari semua itu jumlah total hasil interaksi dengan menggunakan *Drugs.com* yaitu 221 kasus interaksi obat (Tabel 4).

Mekanisme Interaksi

Tabel 5. Distribusi Frekuensi Jenis Interaksi Berdasarkan Mekanisme Interaksi Obat pada Pasien Stroke Iskemik

	Mekanisme farmakologi	
	Farmakokinetik n (%)	Farmakodinamik n (%)
<i>Micromedex</i>	31 (28,97)	76 (71,03)
<i>Medscape</i>	105 (58,01)	76 (41,98)
<i>Drugs.com</i>	69 (32,22)	152 (68,78)

Dari hasil pengecekan pada 80 pasien yang memiliki potensi terjadinya interaksi obat diperoleh jenis interaksi obat yang dilihat dari mekanisme interaksi dengan menggunakan 3 alat identifikasi interaksi obat yaitu *micromedex* sebanyak 31 kasus farmakokinetik dan 76 kasus farmakodinamik, sedangkan *medscape* yaitu terdapat 105 kasus farmakokinetik dan 76 kasus farmakodinamik selanjutnya *drugs.com* memiliki 69 kasus farmakokinetik dan 152 kasus farmakodinamik (Tabel 5). Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Armi di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo periode Juli - September 2014 dengan menggunakan alat deteksi interaksi *drugs.com* dari 51 pasien yang berpotensi interaksi farmakokinetik 144 kasus (45,14%) dan farmakodinamik 175 kasus (54,86%) (Armi 2015).

Tingkat Signifikansi Major

Tabel 6. Gambaran 5 Besar Kombinasi Obat dengan Level Signifikansi Major yang Berpotensi Interaksi Obat pada Pasien Stroke dengan *Micromedex*

Interaksi Obat		Jumlah (Kejadian Interaksi)
Obat A	Obat B	
Amlodipine	Clopidogrel	19
Insulin Aspart	Levofloxacin	3
Aspirin	Clopidogrel	3
Aspirin	Metformin	2
Amlodipine	Simvastatin	1

Menurut *Micromedex* tingkat signifikansi major sangat signifikan secara klinis. Dianjurkan untuk menghindari kombinasi bila risiko interaksi lebih besar dari manfaatnya. Interaksi terbanyak pada tingkat signifikansi major adalah interaksi antara amlodipin dan clopidogrel sebanyak 19 kejadian potensi interaksi. penggunaan bersamaan amlodipin dan clopidogrel dapat mengakibatkan penurunan efek antiplatelet dan peningkatan risiko kejadian trombolitik (*Micromedex* 2019). Sejalan dengan penelitian sebelumnya telah terjadi interaksi antara amlodipin dengan clopidogrel yaitu penurunan respon pada clopidogrel. Mekanisme tersebut terkait dengan Enzim CYP yang terlibat dalam metabolisme clopidogrel yang diinaktivasi oleh amlodipine. Amlodipin memiliki penghambatan relative kuat pada CYP4A dan CYP2B6, sehingga penghambatan enzim CYP terlibat dalam bioaktivasi clopidogrel (Li *et al* 2013).

Interaksi major terbanyak kedua yaitu interaksi antara insulin aspart dan levofloxacin sebanyak 3 kejadian potensi interaksi. Penggunaan bersamaan flouroquinolones dan agen antidiabetik dapat mengakibatkan perubahan glukosa darah dan peningkatan risiko hipoglikemia atau

hiperglikemia (Micromedex 2019). Pada hasil penelitian sebelumnya menyatakan interaksi antara insulin aspart dengan levofloxacin dapat mempengaruhi kadar gula darah (Pradifta 2019). Antibiotik kuinolon dapat mengganggu efek terapi insulin dan agen antidiabetik lainnya. Penggunaan kuinolon dikaitkan dengan gangguan pada homeostasis glukosa darah yang kemungkinan berasal dari efek pada saluran beta pankreas yang mengatur sekresi insulin (Drugs.com 2019).

Interaksi terbanyak selanjutnya aspirin dan clopidogrel sebanyak 3 kejadian potensi interaksi. Penggunaan bersamaan kedua obat tersebut dapat menyebabkan peningkatan risiko pendarahan (Micromedex 2019). Penelitian Adondis dkk. (2019) menunjukkan jumlah kasus interaksi obat aspirin dengan clopidogrel sebanyak 31 kasus, keduanya dapat menyebabkan efek pendarahan. Interaksi aspirin dengan clopidogrel berefek terhadap fungsi hemodinamik, sehingga meningkatkan efek pendarahan (Lemesle 2014).

Interaksi terbanyak selanjutnya yaitu aspirin dan metformin sebanyak 2 kejadian potensi interaksi. Penggunaan bersamaan kedua obat tersebut dapat menyebabkan peningkatan risiko hipoglikemia (Micromedex 2019). Menurut penelitian sebelumnya setelah dilakukan pengamatan dengan pemberian metformin 100mg/kg dan aspirin 100mg/kg selama 10 hari menghasilkan efek hipoglikemik yang sangat tinggi sehingga perlu pemantauan rutin kadar glukosa darah (Hasan *et al* 2016).

Interaksi lain pada penggunaan bersamaan amlodipine dan simvastatin sebanyak 1 kasus potensi interaksi. Penggunaan kedua obat tersebut secara bersamaan dapat mengakibatkan peningkatan kadar simvastatin dan peningkatan risiko miopati (Micromedex 2019). Amlodipine secara signifikan meningkatkan AUC HMG-CoA reductase inhibitors setelah pemberian simvastatin (Nishio 2005). Pada hasil penelitian sebelumnya interaksi antara amlodipin dan simvastatin terdapat sebanyak 2 kasus (Rotinsulu 2017) dan hasil penelitian lain 58 kasus (Ridwan 2017).

Tabel 7. Gambaran 5 Besar Kombinasi Obat dengan Level Signifikansi Major yang Berpotensi Interaksi Obat pada Pasien Stroke Iskemik dengan Medscape

Interaksi Obat		Jumlah
Obat A	Obat B	(Kejadian Interaksi)
Amlodipine	Simvastatin	10
Omeprazole	Clopidogrel	10
Ceftriaxone	Enoxaparine	3
Levofloxacin	Ondansetron	2
Aspirin	Ramipril	1

Menurut *drugs interaction checker Medscape* dengan tingkat signifikansi major tertinggi pada penelitian ini yaitu antara amlodipine dan simvastatin sebanyak 10 kejadian potensi interaksi. Pada penggunaan secara bersamaan amlodipine dapat meningkatkan kadar simvastatin. Manfaat terapi kombinasi harus dipertimbangkan dengan hati-hati terhadap potensi risiko kombinasi. Potensi peningkatan risiko miopati atau rhabdomyolisis. Batasi dosis simvastatin hingga tidak lebih dari 20 mg/hari bila digunakan bersamaan dengan amlodipine (Medscape 2019).

Interaksi major terbanyak kedua yaitu interaksi antara omeprazole dan clopidogrel sebanyak 10 kejadian potensi interaksi. Penggunaan bersamaan omeprazole dapat mengurangi efek clopidogrel dengan memengaruhi metabolisme enzim hati CYP2C19. Kemanjuran clopidogrel dapat dikurangi dengan obat yang menghambat CYP2C19. Penghambatan agregasi trombosit oleh clopidogrel sepenuhnya karena metabolit aktif. Clopidogrel dimetabolisme menjadi metabolit aktif oleh CYP2C19 (Medscape 2019). Sejalan dengan penelitian sebelumnya terdapat sebanyak 3 kasus interaksi obat antara omeprazole dan clopidogrel (Utomo 2016).

Interaksi terbanyak selanjutnya ceftriaxone dan enoxaparine yaitu sebanyak 3 kejadian potensi interaksi. Penggunaan bersamaan ceftriaxone dapat meningkatkan efek enoxaparin sebagai antikoagulasi. Sefalosporin dapat menurunkan aktivitas protrombin (Medscape 2019). Antibiotik levofloxacin tersebut dapat mengganggu flora normal usus yang dapat memproduksi sejumlah vitamin k sehingga memperparah risiko pendarahan, oleh karena itu perlu penambahan vitamin k sebanyak 90mg untuk pasien dewasa (Saum 2014).

Interaksi terbanyak selanjutnya levofloxacin dan ondansetron yaitu sebanyak 2 kejadian potensi interaksi. Penggunaan bersamaan levofloxacin dan ondansetron keduanya meningkatkan interval QTc. Pemantauan EKG direkomendasikan dengan obat yang memperpanjang interval QT, kelainan elektrolit, CHF, atau bradikardia (Medscape 2019). Quinolon dapat menyebabkan perpanjangan dosis interval QT dapat mengakibatkan efek aditif dan peningkatan risiko aritmia

ventrikel dan kematian mendadak (Kapadia 2013). Hasil penelitian sebelumnya terdapat total 5 kasus interaksi antara levofloxacin dan ondansetron (Indira 2014).

Interaksi selanjutnya aspirin dan ramipril pemberian bersama dapat menyebabkan penurunan fungsi ginjal yang signifikan. NSAID dapat mengurangi efek antihipertensi dari inhibitor ACE. Mekanisme interaksi ini terkait dengan kemampuan NSAID untuk mengurangi sintesis vasodilatasi prostaglandin ginjal (Medscape 2019). Penghambatan aspirin siklooksigenase, menghasilkan penekanan sintesis prostaglandin dan efek hemodinamik yang dimediasi prostaglandin dari inhibitor ACE (Drugs.com 2019). Hasil penelitian sebelumnya terdapat sebanyak 19 kasus interaksi antara aspirin dan ramipril (Adondis dkk 2019).

Tabel 8. Gambaran 5 Besar Kombinasi Obat dengan Level Signifikansi Major yang Berpotensi Interaksi Obat pada Pasien Stroke Iskemik dengan *Drugs.com*

Interaksi Obat		Jumlah
Obat A	Obat B	(Kejadian Interaksi)
Amlodipine	Simvastatin	10
Omeprazole	Clopidogrel	10
Levofloxacin	Insulin Aspart	5
Levofloxacin	Insulin Detemir	2
Spirolactone	Candesartan	2

Menurut *drugs interaction checker Drugs.com* tingkat signifikansi major memiliki efek potensial membahayakan jiwa atau menyebabkan kerusakan permanen. Interaksi terbanyak pada tingkat signifikansi major adalah interaksi antara amlodipine dan simvastatin sebanyak 10 kejadian potensi interaksi. Pemberian bersama dengan amlodipine dapat secara signifikan meningkatkan konsentrasi simvastatin plasma dan metabolit aktifnya dan mempotensiasi risiko miopati yang diinduksi statin. Mekanismenya dengan penghambatan metabolisme simvastatin amlodipine melalui CYP450 3A4 usus dan hati. Tingginya kadar statin atau aktivitas penghambatan reduktase HMG-CoA dalam plasma dapat menyebabkan peningkatan risiko toksisitas muskuloskeletal. Tata laksana yang dianjurkan adalah dosis simvastatin tidak boleh melebihi 20 mg setiap hari bila digunakan dalam kombinasi dengan amlodipine (Drugs.com 2019).

Interaksi major terbanyak kedua yaitu interaksi antara omeprazole dan clopidogrel sebanyak 10 kejadian potensi interaksi. Pemberian bersama dengan inhibitor pompa proton (PPI) dapat mengurangi efek kardioprotektif clopidogrel. Mekanismenya adalah penghambatan PPI dari bioaktivasi metabolik clopidogrel yang dimediasi CYP450 2C19. Ini konsisten dengan penelitian yang melaporkan penurunan efektivitas clopidogrel dan hasil klinis yang lebih buruk pada pasien yang memiliki polimorfisme genetik umum CYP450 2C19 yang mengakibatkan berkurang atau tidak adanya aktivitas enzim. Tatalaksana yang dianjurkan adalah jika PPI diperlukan, dexlansoprazole, lansoprazole, atau pantoprazole mungkin merupakan alternatif yang lebih aman. Kalau tidak, antagonis reseptor H2 atau antasida harus diresepkan bila memungkinkan (Drugs.com 2019).

Interaksi terbanyak selanjutnya levofloxacin dan insulin aspart yaitu sebanyak 5 kejadian potensi interaksi. Selanjutnya antara levofloxacin dan insulin detemir sebanyak 2 kejadian potensi interaksi. Penggunaan antibiotik kuinolon dapat mengganggu efek terapi insulin dan agen antidiabetik lainnya. Kuinolon dapat mengganggu homeostasis glukosa darah yang berasal dari efek pada saluran beta pankreas ATP peka-sel pankreas yang mengatur sekresi insulin. Pada pasien diabetes yang menerima pengobatan bersamaan dengan agen hipoglikemik oral atau insulin berisiko hiperglikemia dan hipoglikemia. Meskipun hiperglikemia secara signifikan lebih umum, hipoglikemia dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih besar. Tatalaksana yang dianjurkan adalah memantau kadar glukosa darah secara ketat setiap kali kuinolon diresepkan untuk pasien diabetes. Jika hipoglikemia terjadi, pasien harus segera memulai terapi perbaikan yang tepat, menghentikan kuinolon dan antibiotik alternatif mungkin perlu dipertimbangkan (Drugs.com 2019).

Interaksi terbanyak selanjutnya antara spironolactone dan candesartan dengan tingkat signifikansi major terdapat sebanyak 2 kejadian potensi interaksi. Penggunaan bersamaan reseptor angiotensin II (ARB) dan diuretik hemat kalium dapat meningkatkan risiko hiperkalemia. Penghambatan hasil angiotensin II dalam penurunan sekresi aldosteron, yang dapat menyebabkan peningkatan kalium serum. Tatalaksana yang dianjurkan adalah memeriksakan kalium serum dan fungsi ginjal sebelum diperiksa memulai terapi dan setelahnya secara teratur dan suplementasi kalium serta penggunaan pengganti garam yang mengandung kalium harus dihindari kecuali benar-benar diperlukan dan manfaatnya lebih besar daripada risiko potensial. Jika spironolactone diresepkan dengan ARB, beberapa peneliti merekomendasikan bahwa dosisnya tidak melebihi 25

mg/ hari pada pasien berisiko tinggi (Drugs.com 2019). Hasil dari penelitian sebelumnya terdapat 1 kasus interaksi obat antara spironolactone dan candesartan (Rotinsulu 2017).

KESIMPULAN

Dari 80 pasien sebanyak 67 pasien (83,75%) berpotensi mengalami interaksi obat, dengan alat deteksi interaksi *Micromedex* informasi interaksi yang didapat sebanyak 107 kasus interaksi, *Medscape* 181 kasus interaksi dan *Drugs.com* 221 kasus interaksi. Alat deteksi interaksi yang memiliki hasil terbanyak yaitu *Drugs.com* diketahui sebanyak 69 kasus farmakokinetik dan 152 kasus farmakodinamik dengan level signifikansi interaksi *major* tertinggi antara amlodipine dan simvastatin.

DAFTAR PUSTAKA

- Adondis J, Mongi J, Tiwow G dan Palandi G. 2019. Studi Potensi Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Advent Manado. *Jurnal Biofarmasetika Tropis*. Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universita Kristen Indonesia Tomohon.
- Armi S. 2015 Interaksi Obat Pada Pasien Stroke Iskemik Rawat Inap Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta Periode Juli - September 2014. *Skripsi*. Fakultas Farmasi dan Sains Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka.
- Drugs.com. 2019. *Drug Interactions Checker* (online). (http://www.drugs.com_interaction.html). Diakses: November 2019.
- Febriola N. 2019. Drug Related Problems Pada Pasien Stroke Iskemik Rawat Inap di RSUD Ir Soekarno Sukoharjo Tahun 2017. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta. Hlm 13 - 15.
- Felincia Y. 2018. Evaluasi Penggunaan Obat Pada Pasien Stroke Iskemik Di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Panti Rini Periode 2017 - 2018. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Univesitas Sanata Dharma, Yogyakarta. Hlm 11 - 12.
- Harsono. 2011. *Buku Ajar Neurologi Klinis*. Gajah Mada University Press. Yogyakarta. Hal 59 - 109.
- Hasan KAM, Mudawi MME, Sulaiman ML. 2016. Pharmacodynamic Drug Interaction Of Metformin With Aspirin And Nifedipine. *Asian Journal of Pharmaceutical Research And Health Care*. Northern Border Univercity, KSA.
- Ikawati Z. 2011. *Farmakoterapi Penyakit Sistem Syaraf Pusat*. Bursa Ilmu, Yogyakarta. Hlm 145-172.
- Indira IR, Pratama ANW, Rachmawati E. 2014. Evaluasi Potensi Interaksi Obat-Obat Pada Pasien Rawat Inap Penderita Infeksi Saluran Kemih Di RSD dr. Soebandi Jember. *Jurnal Ilmiah*. Fakultas Farmasi, Universitas Jember.
- Junaidi I. 2011. *Stroke Waspada! Ancamannya*. Penerbit Andi. Yogyakarta.
- Kapadia J, Thakor D, Desai C, Dikshit R. 2013. A Study Of Potential Drug-Drug Interaktions Of Indoor Patients Of Medicine Departement At a Tertiary Care Hospital. *Journal Of Applied Pharmaceutical Science*. Page 2231-3354.
- Kementrian Kesehatan RI. 2013. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. Badan Peelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI, Jakarta. Hlm 5.
- Kementrian Kesehatan RI. 2018. *Riset Kesehatan Dasar 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI, Jakarta. Hlm 91- 94.
- Lemesle G. 2014. Dual Antiplatelet Therapy In Patients With Stable Coronary Astery Disease In Modern Practice: Prevalence, Correlates And Impact On Prognosis. *America Heart Journal*. Page 186-479.
- Li ayw, Ng FH, Chan FKL, Tunggal P, Chan K, Lau KC. 2013. Effect Of Amlodipine On Platelet Inhibitor By Clopidogrel In Patients With Ischaemic Heart Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Cardiovascular Pharmacology Original Article*. Page 468-473.
- Nishio SH, Watanabe K, Kosuge S. 2005. *Interaction Between Amlodipine And Simvastatin In Patients With Hypercholesterolemia And Hypertension*. Depertemen Of Clinical Pharmacology And Therapeutics And Departement Of Internal Medicine III, Hamamtsu University School Of Medicine, Jepang.
- Nurmahmudah, Suhesti T, Utami E. 2016. Identifikasi Interaksi Obat Pada Pasien Stroke di Unit Stroke Rumah Sakit Umum Daerah Banyumas. *Jurnal Acta Pharmaciae Indonesia*. Jurusan Farmasi, Universitas Jendral Soedirman.
- Mackay dan Mensah. 2009. The Atlas of Heart Disease and Stroke Cardiovascular Disease. *Jurnal Elektronik*. [Http://www.who.int/cardiovascular_disease/resources/atles/en](http://www.who.int/cardiovascular_disease/resources/atles/en). Diakses: 12 Nov 2019. University of Hong Kong

- Maryam, Ekasaei M, Rosidawati, Jubaedi A, Batubara I. 2009. *Mengenali Usia Lanjut dan Perawatannya*. Penerbit Buku Salemba Medika: Jakarta. Hlm: 63.
- Medscape. 2019. *Drug Interactions Checker* (online).
(http://www.reference.medscape.com/drug_interactionchecker). Diakses: November 2019.
- Micromedex. 2019. *Drug Interactions Checker* (online).
(<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDDefaultActionId/evidenceexpert.ShowDrugInteractionsResults>). Diakses: November 2019
- PERDOSSI. 2011. *Guideline Stroke Tahun 2011*. Persatuan Dokter Syaraf Indonesia. Jakarta.
- Porth. 2010. *Pathophysiology: Concepts of Altered Health States*. China: Maemillan Publishing.
- Pradifta R, Alifiar I, Fatwa MR. 2019. Kajian Interaksi Obat Antidiabetik Dengan Obat Lain Pada Pasien Diabetes Mellitus Rawat Inap Di RSUD dr. SOEKARDJO TASIKMALAYA. *Journal of Pharmacopolium*. Prodi Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bakti Tunas Husada Tasikmalaya. Hlm: 88-93.
- Ridwan MA. 2017. Interaksi Obat Pada Pasien Rawat Inap Hipertensi Di RSUP Persahabatan Periode Tahun 2015. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka.
- Rotinsulu R, Citra G, Mohamudu YS. 2017. Kajian Potensi Interaksi Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Primer Di Instalasi Rawat Jalan RSUD Luwuk Periode Januari-Maret 2016. *Jurnal Ilmu Farmasi*. Program Studi Farmasi, UNSTRA. Hlm 6-8.
- Saum LM, Balmat RP. 2014. Ceftriaxone Potentiates Warfarin Activity Greater Than Other Antibiotics In The Treatment Of Urinary Tract Infections. *Journal Of Pharmacy Practice*. Page 121.
- Syamsudin. 2011. *Interaksi Obat Konsep Dasar dan Klinis*. UI Press, Jakarta. Hlm 1 - 5.
- Utomo DS. Interaksi Obat Pada Pasien Gagal Jantung Rawat Inap Di RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad Jakarta Periode 2015. 2016. *Skripsi*. Fakultas Farmasi Dan Sains, Uhamka.
- Windartha IP, Wiratmo, Budi PS, Fajrin FA, Muslichah S. 2013. Identifikasi Potensi Drug Related Problems (DRPs) Pada Pasien Stroke Non Hemoragik di RSD dr. Soebandi Jember Periode 1 Januari - 31 Desember 2012. Dalam: *Artikel Ilmiah Hasil Penelitian Mahasiswa 2013*. Fakultas Farmasi Universitas Jember.